

Storage stable soln. of alkaloid, esp. atropine - contg. water absorbent beads, esp. mol. sieve, partic. for use in aerosols to deliver very precise doses

Patent Number: DE3926751
Publication date: 1991-02-14
Inventor(s): LETTKO HERBERT (DE)
Applicant(s): LETTKO HERBERT AEROCHEM (DE)
Requested Patent: ☐ DE3926751
Application Number: DE19893926751 19890812
Priority Number(s): DE19893926751 19890812
IPC Classification: A61K9/08 ; A61K31/46
EC Classification: A61K31/46, A61K47/02, A61K9/00M14
Equivalents:

Abstract

Storage stable alcoholic soln. of alkaloids (A), e.g. atropine, scopolamine, L-hyoscyamine, their quat. ammonium cpds. and atropine-like cpds., contains a porous, adsorbent crystalline powder (B) in bead form.

More specifically (B) is molecular sieve, esp. crystalline alkali or alkaline earth aluminosilicate of pore size 3-4 Angstroms and pref. mean particle size 1.5-1.7 mm.

USE/ADVANTAGE - These solns. have parasympatholytic properties and can be admin. intravenously, intramuscularly, oral, by inhalation or esp. as a nasal spray, e.g. for treatment of poisoning by alkylphosphates (insecticides or war gases). Addn. of (B), which absorbs water but is inert towards (A) and solvent, improves stability of the soln. such that it can be stored for at least a year. This soln. can be delivered in exact doses from aerosols.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3926751 A1**

⑤① Int. Cl. 5:
A61 K 31/46
A 61 K 9/08

⑳ Aktenzeichen: P 39 26 751.2
㉑ Anmeldetag: 12. 8. 89
㉒ Offenlegungstag: 14. 2. 91

DE 3926751 A1

㉑ Anmelder:

Aerochem Herbert Lettko GmbH & Co KG
Decontamination, 6501 Ober-Olm, DE

㉒ Erfinder:

Lettko, Herbert, 6500 Mainz, DE

⑤④ Lagerfähige, alkoholische Alkaloid-Lösung, sowie Verfahren zu deren Stabilisierung und Verfahren zur Ausbringung einer exakten Menge von 1,65 mg Atropin-Base pro Einzelanwendung

DE 3926751 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine lagerfähige Lösung eines Tropan-Alkaloids, wie Atropin, Scopolamin, L-Hyoscyamin, deren quartären Ammoniumsalzen, sowie atropin-ähnlichen Verbindungen und ein Verfahren zu deren Stabilisierung sowie ein Verfahren zur exakt bemessenen Ausbringung von 1,65 mg Atropin-Base in Aerosol-Form pro Einzelanwendung.

Es sind wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen von Tropan-Alkaloiden, deren quartären Ammoniumverbindungen oder von atropin-ähnlichen Verbindungen bekannt, die bei Dysfunktionen wegen ihrer parasympatholytischen Eigenschaften intravenös, intramuskulär, oral, als Inhalationsmittel oder auch als Nasalspray angewendet werden (s. Literatur-Dokumentation im Anhang).

Derartige Verbindungen, insbesondere Atropin und dessen quartäre Ammonium-Verbindungen, werden bei Vergiftungen mit Alkylphosphaten (Insektiziden, Kampfstoffen) bevorzugt durch intramuskuläre Injektion, aber auch in den anderen o. g. Applikationsformen, angewendet (s. Literatur-Dokumentation im Anhang).

Nach dem Stand der Technik ist auch bekannt, Atropin in Alkohol gelöst anzuwenden.

Die beschriebenen Anwendungen haben jedoch den Nachteil, daß Tropan-Alkaloid-Lösungen und die Lösungen ihrer quartären Ammonium-Salze nur eine begrenzte Lagerstabilität aufweisen. So zersetzen sich z. B. Atropin und dessen quartären Ammonium-Salze als organische Ester unter Katalyse von Säuren und Basen zu der entsprechenden Säure (Tropasäure) und Alkohol (Tropanol) oder auch unter Dehydratisierung zum Apotatropin. Die entsprechenden Folgeprodukte zeigen nicht mehr die erwünschte physiologische Wirksamkeit. So hat Apotatropin nur 0,1% der parasympatholytischen Wirksamkeit des Atropins, und wirkt selbst als papaverinartiges Spasmolytikum.

Bei Vergiftungen mit Alkylphosphaten ist ein rasches und gezieltes Handeln schon vor der stationären Versorgung unbezweifelnd erforderlich. Neben allgemeinen medizinischen Erstversorgungsmaßnahmen muß sofort mit dem Antidot Atropin behandelt werden. Die Dosis richtet sich nach dem Schweregrad der Vergiftung und dem Ausmaß der Bronchialsekretion.

Bei der gängigen i. m.-Anwendung von Atropin stellt die begrenzte Stabilität der Injektionslösung einen limitierenden Faktor dar. Die für Notfälle vorgehaltenen Bestände müssen daher turnusmäßig ausgetauscht werden. Auch die im Notfall evtl. von medizinischen Laien auszuführende i. m.-Injektion ist als kritisch anzusehen.

Die Erfindung stellt sich nun die Aufgabe, eine weitgehend lagerstabile, jederzeit und an jedem Ort einsatzfähige, auch von medizinischen Laien anzuwendende Lösung von Tropan-Alkaloiden oder atropin-ähnlichen Verbindungen zu schaffen, die einen über längere Zeiträume konstanten Gehalt an Wirkstoffen sicherstellt und die eine exakte, reproduzierbare Dosierung pro Einzelanwendung gewährleistet.

Diesen Anforderungen entspricht eine Lösung von Atropin in Alkohol, der ein Adsorbens zur Bindung von Wasser hinzugefügt wird und die intranasal als Aerosol mit Hilfe eines Sprühflakons appliziert wird. Zur Bioverfügbarkeit bei i. m.-Injektion und intranasaler Applikation s. vergleichende Studie i. d. Anlage.

Die erfindungsgemäße Alkaloid-Lösung bietet den Vorteil, daß wegen des Zusatzes eines hochporösen, adsorbierenden Kristallpulvers die Zersetzung des Wirk-

stoffs unterbunden wird, wodurch die Wirksamkeit über Jahre hinweg gewährleistet ist.

Das erfindungsgemäße Stabilisierungsverfahren hat den Vorteil, daß die Herstellung nach gängigen Verfahrenstechniken und mit bekannten Anlagen erfolgen kann.

Gemäß Anspruch 1 und 2 hat es sich besonders bewährt, als adsorbierendes Kristallpulver Molekularsiebe in Kugelform einzusetzen. Molekularsiebe sind synthetische Zeolithe, d. h. Alkali- bzw. Erdalkali-Aluminium-Silikate, und weisen je nach Typ und Aufbereitungsart ein hohes, reversibles Adsorptionsvermögen für Stoffe mit definiertem Moleküldurchmesser auf. Die hier verwendeten Zeolithe vom Typ A3 und A4 zeigen eine hohe, selektive Adsorptionsfähigkeit für Wassermoleküle. Ein weiterer Vorteil der Molekularsiebe aus synthetischen Zeolithen besteht darin, daß sie chemisch inert sind und daher keine Reaktionen mit dem Wirkstoff und dem Lösungsmittel eingehen.

Molekularsiebe sind in Form von Pulvern, Stäbchen, Pellets oder Kügelchen handelsförmig.

Nach Anspruch 3 haben sich in der Praxis insbesondere Molekularsiebe mit einer Porengröße von 3 bis 4 Angström (0,3–0,4 nm) bewährt. Die hierdurch zu erzielenden Trocknungsgrade für das Lösungsmittel entsprechen am besten den Anforderungen an das erfindungsgemäße Produkt.

Besonders vorteilhaft ist es nach Anspruch 4, 6 und 8, wenn das Molekularsieb in Kugelform mit einem mittleren Durchmesser von 1,5–1,7 mm eingesetzt wird. Dadurch wird verhindert, daß sich Molekularsieb-Kügelchen beim Ansaugen vor das Steigrohr im Sprühflakon setzen und das Durchströmen der Lösung behindern. Technisch wird das dadurch erreicht, daß durch mechanisches Sieben die erwünschten Korngrößen von 1,5–1,7 mm abgetrennt werden.

Damit nach Anspruch 5 eine hinreichende Aufnahme-Kapazität für Wasser vorhanden ist, um sicherzustellen, daß auch Spuren von Restwasser aus der alkoholischen Lösung adsorbiert werden, ist es erforderlich, das Molekularsieb mit einem Anteil von 3 bis 5 Gewichtsprozent, auf die alkoholische Lösung berechnet, einzusetzen.

Eine vorteilhafte Weiterentwicklung des Verfahrens besteht darin, gemäß Anspruch 7 das Molekularsieb zuerst in den Aerosolflasche zu geben, dann die alkoholische Lösung des Alkaloids einzufüllen, die Flasche zu verschließen und das Treibgas aufzudrücken.

Entscheidend für die Wirksamkeit des Antidots Atropin ist eine kontrollierbare, exakt reproduzierbare Dosierung des Wirkstoffs. Bei einer akuten Vergiftung mit Alkylphosphaten tritt sehr schnell ein Abfall der Acetylcholinesterase-Aktivität ein. Durch das Antidot Atropin gelingt es, eine Hemmung der Muskarin-Rezeptoren zu bewirken. Da es sich hier um einen kompetitiven Antagonismus gegenüber Acetylcholin handelt, richtet sich die zu verabreichende Dosis an Atropin nach der Schwere der Vergiftung. Es wird also nach Wirkung dosiert, indem etwa alle 10 Minuten 1,65–3,30 mg Atropin, entsprechend 2–4 mg Atropinsulfat, gegeben werden, bis zur erkennbaren Normalisierung vegetativer Funktionen. Die Atropingaben sind laufend zu wiederholen, da die Wirkung jeweils nur kurz anhält, bei einer Gesamtdosierung von 20–500 mg innerhalb von 24 Stunden. In der Pharmakologie sind auch Werte bis 1000 mg/die genannt.

Eine Überdosierung, aber insbesondere eine Unterdosierung können schwerwiegende Folgen haben.

Gemäß Anspruch 9 und 12 wird daher ein in engen

Toleranzgrenzen dosierendes Aerosol-Ventil mit einem definierten Volumen von 0,050 ml verwendet, das die erforderliche Menge an Wirkstoff pro Einzelstoß auf 1,65 mg Atropin, mit einer maximalen Abweichung von $\pm 1,3\%$, einzustellen erlaubt.

Zur Sicherstellung der exakten Dosierung wird nach Anspruch 10 die Konzentration des Atropins in der alkoholischen Lösung auf 16,5 Gewichtsprozent Atropin-Base eingestellt.

Nach Anspruch 11 ist es erforderlich, die Auflösung der Atropin-Base in Alkohol unter definierten Bedingungen bei 25°C vorzunehmen, um eine in engen Fehlergrenzen reproduzierbare Menge an Atropin pro Einzelstoß zu erzielen. Die gleichen Bedingungen, also Einhaltung einer Temperatur von 25°C, sind bei der Aerosolabfüllung einzuhalten.

durch gekennzeichnet, daß die verwendete alkoholische Atropin-Base-Lösung 16,5 Gew.-% Atropin-Base enthält.

11. Verfahren zur Ausbringung einer exakten Menge von 1,65 mg Atropin-Base nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung der Atropin-Base bei 25°C vorgenommen wird und diese Temperatur auch bei der Aerosolabfüllung beibehalten wird.

12. Verfahren zur Ausbringung einer exakten Menge von 1,65 mg Atropin-Base nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Dosierventile mit einer höchsten Streuungsgröße maximal 1,3% eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Lagerfähige alkoholische Alkaloid Lösung wie Atropin, Scopolamin, L-Hyoscyamin, deren quaternären Ammonium-Verbindungen, sowie atropin-ähnlichen Verbindungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese alkoholische Lösung ein poröses, adsorbierendes Kristallpulver in Kugelform enthält.

2. Lagerfähige alkoholische Alkaloid-Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kristallpulver in Kugelform ein Molekularsieb ist.

3. Lagerfähige alkoholische Alkaloid-Lösung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb ein Alkali- bzw. Erdalkali Aluminiumsilikat mit kristalliner Struktur ist, dessen Porengröße 3 bis 4 Å (0,3 bis 0,4 nm) ist. 4. Lagerfähige alkoholische Alkaloid-Lösung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß für die Kugeln des Molekularsiebes die mittlere Korngröße zwischen 1,5 und 1,7 mm liegt.

5. Lagerfähige alkoholische Alkaloid-Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb mit 3 bis 5 Gewichtsprozent auf die alkoholische Lösung berechnet, eingesetzt wird.

6. Verfahren zur Stabilisierung einer alkoholischen Alkaloid-Lösung dadurch gekennzeichnet, daß der alkoholischen Alkaloid-Lösung ein poröses adsorbierendes Kristallpulver in Kugelform einer mittleren Korngröße zwischen 1,5 bis 1,7 mm beigegeben wird.

7. Verfahren zur Stabilisierung einer alkoholischen Alkaloid-Lösung nach Anspruch 4 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb in Kugelform mit einer Korngröße von 1,5 bis 1,7 mm, und einer Porengröße von 3 – 4 Å (0,3 – 0,4 nm) zuerst in die zu befüllende Aerosolflasche gegeben wird, danach wird die alkoholische Alkaloid-Lösung zugegeben. Anschließend wird die Flasche verschlossen und mit Treibgas aufgefüllt.

8. Verfahren zur Stabilisierung einer alkoholischen Alkaloid-Lösung nach Anspruch 1, 4, 6 und 7 dadurch gekennzeichnet, daß alle Korngrößen des Molekularsiebes, die unter 1,4 mm liegen, mechanisch durch sieben entfernt werden.

9. Verfahren zur Ausbringung einer exakten Menge von 1,65 mg Atropin-Base – entsprechend 2,0 mg Atropinsulfat – dadurch gekennzeichnet, daß ein exakt bemessenes Aerosol-Dosierventil von 0,050 ml verwendet wird.

10. Verfahren zur Ausbringung einer exakten Menge von 1,65 mg Atropin-Base nach Anspruch 9, da-